Aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. L. Beck
und der gyn.-geburtsh. Abteilung des St.-Elisabeth-Hospitals Bochum
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. H. Schmidt-Elmendorff

Klinische Untersuchungen mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat in der umgekehrten Zweiphasentherapie bei Hirsutismus, Akne, öliger Seborrhoe und androgenetischer Alopezie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Michael Felix Engel
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent
gez.: Prof. Dr. Schmidt-Elmendorff

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Hofmann

Inhaltsverzeichnis
==========

		Seite
A	EINLEITUNG	1
I.	Das Antiandrogen Cyproteronacetat und seine Wirkungsweise	3
II.	Zielsetzung der Arbeit	6
B	MATERIAL UND METHODIK	7
I.	Patientengut	7
II.	Methodik	11
III.	Objektivierung des Behandlungserfolgs	15
C	ERGEBNISSE	17
I.	Hirsutismus	17
II.	Akne	22
III.	Seborrhoe	22
IV.	Alopezie	24
V.	Zyklus- und Blutungsanomalien	25
VI.	Nebenerscheinungen	31
D	DISKUSSION	37
E	ZUSAMMENFASSUNG	48
F	LITERATUR	51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0068

A EINLEITUNG

Unter Virilisierung versteht man das Auftreten von sichtbaren Männlichkeitssymptomen, die bei Frauen als störend empfunden werden. Hierunter fallen verschiedene Erscheinungsformen, wie z.B. Akne vulgaris, Seborrhoe, Hirsutismus, Alopezie im Bereich der Schläfenwinkel, tiefe Stimme, vermehrte Muskelmasse und Kraft, kleiner werdende Brust, Uterusatrophie, Amenorrhoe, Klitorisvergrößerung und letztlich Entwicklung eines männlichen Phänotyps.
Das Krankheitsbild der Virilisierungserscheinungen wird von den vier erstgenannten Symptomen häufig geprägt. Der hormonelle Reiz für Akne geht insbesondere von den Androgenen aus. Vor der Pubertät bilden die Talgdrüsen nur wenig Sebum; unter der Wirkung von Androgenen in und nach der Pubertät tritt Akne bei über 9o % der Menschen auf (56).
Die ölige Seborrhoe gilt als wichtiges Begleitsympton der Akne, da die Sebum-Produktion bei Akne-Patientinnen gesteigert ist (27).
Experimentell läßt sich nachweisen, daß androgenwirksame Steroide einen stimulierenden Effekt auf die Mitoseaktivität der Talgdrüsen und die Talgproduktion ausüben (9, 13, 22).

Menge, Qualität und Verteilung des Haares hängen von genetischen, rassischen und hormonellen Faktoren ab, dagegen unterliegt die jeweilige wünschenswerte Haarmenge eher kulturellem Einfluß.

In unserer modernen Welt gilt jeder Haarwuchs bei der Frau außer am Kopf und in der Schamregion allgemein als kosmetisch unerwünscht oder unweiblich. Haare im Gesicht, an Brust und Bauch, Armen und Beinen werden im Extremfall als Bedrohung der weiblichen Identität aufgefaßt.
Androgene, die die Grundvoraussetzung des sexuellen Haarwachstums darstellen, stimulieren das Wachstum von Terminalhaaren in diesen Bereichen (15).

1966 wies LUDWIG auf eine Alopezie hin, die fast immer von einer öligen Seborrhoe begleitet ist (29, 3o, 31, 32). Da diese Alopezie auf den endokrinen Einfluß androgener Hormone zurückzuführen ist, sprach LUDWIG von der androgenetischen Alopezie (3o). Sie stellt die häufigste Alopezieform dar (34).

I. Das Antiandrogen Cyproteronacetat und seine Wirkungsweise

Mit der Synthese von antiandrogenwirksamen Gestagenen hat die Therapie virilisierender Symptome an Bedeutung gewonnen.

Als Antiandrogene werden Substanzen bezeichnet, die die Wirkungen natürlicher und synthetischer Androgene zu hemmen vermögen (12). Sie gehören zu den Steroiden, leiten sich meist vom Hydroxyprogesteron ab und sind dem Chlormadinonacetat nahe verwandt.

Für die klinische Anwendung bei der Frau eignen sich insbesondere solche Antiandrogene, die eine gestagene und damit auch eine antigonadotrope Partialwirkung besitzen (2, 3, 4, 6, 21, 39, 42, 52, 53). Cyproteronacetat, das 1963 von WIECHERT synthetisiert wurde, ist in der Lage, die Wirkungen endogener und exogener Androgene an den Zielorganen durch kompetitive Hemmung aufzuheben (25, 39, 41). Es konkurriert mit den Androgenen um die Zytosolrezeptoren, wobei in erster Linie die Bildung des Androgenrezeptorenkomplexes bzw. die Transformation und Translokation des Cytosolrezeptors in den Zellkernen blockiert wird (4o).

An Mäusen konnte sehr eindrucksvoll gezeigt werden, daß eine Behandlung mit Cyproteronacetat zu einer starken Hemmung der Talgdrüsenfunktion führt (41). ARCHIBALD und SHUSTER wiesen nach, daß Cyproteronacetat die Talgsekretionsrate erniedrigt (1). WINKLER erreichte mit täglichen Dosen von 2oo mg Cyproteronacetat bei der Seborrhoe günstige Erfolge (57).

HAMMERSTEIN und CUPCEANCU haben 1969 in einer größeren klinischen Studie mit Cyproteronacetat bei Hirsutismus eindrucksvolle Behandlungserfolge festgestellt (18).
MEIERS, SCHMIDT-ELMENDORFF und JOST haben in sehr eingehenden trichologischen Untersuchungen durch fortlaufende Schaftbreitenmessungen gefunden, daß der Haarschaftdurchmesser der überbehaarten Regionen unter Cyproteronacetat kontinuierlich abnimmt (35).
ZAUN (1971) stellte bei einer Dauermedikation von 5o-1oo mg Cyproteronacetat täglich ein deutliches Absinken der telogenen Kolbenhaare fest. Cyproteronacetat hemmt den Übergang der Haarfollikel aus der Wachstumsphase in die Ruhephase oder regt einen vermehrten Eintritt von Ruhefollikeln in die Wachstumsphase an (59).
Auch andere Untersucher konnten gute klinische Erfolge mit Cyproteronacetat als Antiandrogen erzielen (5, 7, 16, 18, 19, 45, 47, 5o).
Ernsthafte Stoffwechselveränderungen wurden auch bei längerer Einnahmedauer nicht beobachtet. Ähnlich wie bei Ovulationshemmern fand man eine Verschiebung der Kupfer-Eisen-Relation, was auf den Östrogenanteil des Präparates zurückzuführen ist. Die Stickstoff-Kalzium- und Phosphorbilanz war nur am Anfang der Behandlung dosisabhängig negativ und normalisierte sich im Verlauf der Therapie (36). Die negative Stickstoffbilanz trat bei der Anwendung der "umgekehrten Zwei-Phasen-Therapie" nach HAMMERSTEIN und CUPCEANCU nicht auf (54).

Cyproteronacetat wird bei oraler Gabe zu etwa 15 % resorbiert, 85 % werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Durch Speicherung im Fettgewebe beträgt die Depotwirkung ca. 14 Tage. Auf die Schilddrüse und Nebennierenrinde übt die Substanz keine wesentlichen Wirkungen aus (19).

II. Zielsetzung der Arbeit

Zahlreiche Veröffentlichungen über die Behandlung von Virilisierungserscheinungen mit Cyproteronacetat in der umgekehrten Sequenztherapie haben bereits die Wirksamkeit dieses Antiandrogens bestätigt.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, möglichst exakte Aussagen über den Behandlungserfolg von Cyproteronacetat in der umgekehrten Sequenztherapie bei Hirsutismus, Seborrhoea oleosa, Akne vulgaris und androgenetischer Alopezie in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer, vom Schweregrad und von der Lokalisation des Krankheitsbildes zu machen. Ferner soll die Frage der Nebenerscheinungen unter der Antiandrogentherapie diskutiert werden.

B MATERIAL UND METHODIK

I. Patientengut

Das Patientenkollektiv umfaßte 214 Frauen, die in den Jahren 1974 bis 1977 wegen Virilisierungserscheinungen die Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf aufsuchten. Die Frauen verteilten sich in folgende Altersstufen (Abb. 1)

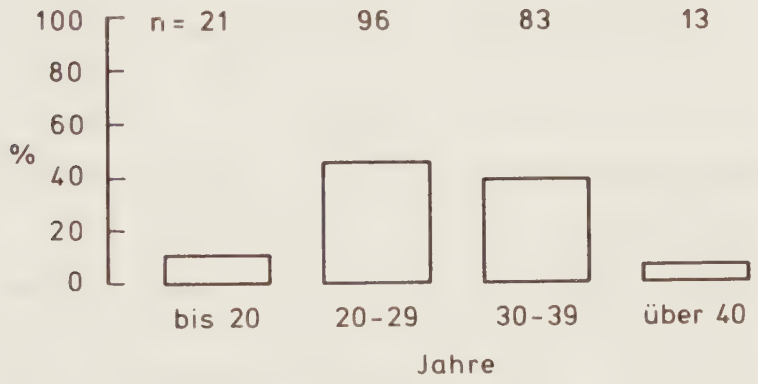


Abb. 1: Altersverteilung

Hiervor befanden sich 2o4 Patientinnen (95 %) im geschlechtsreifen Alter; 1o Patientinnen (5 %) waren perimenopausal.

Anamnestisch wurde nach folgenden Einzeldaten gefragt: Menarche, Zyklusanamnese, familiäre Belastung, Körpergewicht, Körperbau, Beurteilung der Körperbehaarung und Talgproduktion, psychische Belastung, sonstige Erkrankungen, Vorbehandlung mit anderen Hormonpräparaten, Beginn der Virilisierungserscheinungen.

Der Eintritt der Menarche ergab keinerlei Besonderheiten (Abb. 2)

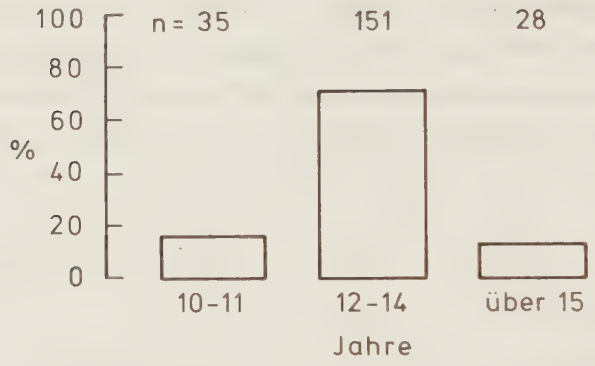


Abb. 2: Menarcheneintrittsalter

Zyklusanamnese:

16 Patientinnen (7,8 %) waren sekundär amenorrhoeisch. Bei 6 Patientinnen dauerte die Amenorrhoe schon länger als zwei Jahre. Von den 198 Frauen ohne Amenorrhoe hatten 7o % einen normalen Zyklus, 2o % gaben ein ganz unregelmäßiges Zyklusverhalten, 6 % Oligomenorrhoen und 4 % Polymenorrhoen an.

Familiäre Belastung:

Eine familiäre Belastung zu Virilisierung war bei 59 Patientinnen zu finden. In 43 Fällen fanden sich Virilisierungserscheinungen bei der Mutter. Zusätzlich gaben 24 Patientinnen Überbehaarung bei ihren Schwestern und 3 bei ihren Kindern an.

Körpergewicht:

Bei 159 Patientinnen war das Körpergewicht 6 Monate vor Behandlung konstant geblieben, 34 Frauen zeigten in diesem Zeitraum eine zunehmende, 21 Frauen eine abnehmende Tendenz.

Körperbau:

Differenzierte man die Frauen bezüglich ihres Körperbaus, so fand man 72 Asthenikerinnen, 37 Pyknikerinnen, 7 Athletikerinnen und bei 98 Frauen war eine Differenzierung nicht ausgeprägt.

Abb. 3 zeigt das Verhalten der Körperbehaarung und Talgproduktion nach der Pubertät hinsichtlich des Stärkegrades.

Abb. 3: Körperbehaarung und Talgproduktion nach der Pubertät.

Psychische Belastung:

111 Patientinnen fühlten sich durch ihre Erkrankung seelisch belastet, 2 Frauen waren in ihrem Verhalten unsicher und 1o1 Patientinnen waren beschwerdefrei.

Sonstige Erkrankungen:

Schilddrüsenerkrankungen bestanden bei 23 Patientinnen, 18 Frauen machten unsichere Angaben; sonstige Erkrankungen waren in 36 Fällen zu finden.

Vorbehandlung:

125 Frauen hatten vor Behandlung andere Hormonpräparate eingenommen, 25 erhielten Corticoide und 1oo Patientinnen Ovulationshemmer zur Behandlung des Virilismus, jedoch ohne befriedigende Resultate.

Behandlungs-versuch	gebessert	verschlechtert	unverändert
OH	23 (31 %)	15 (12 %)	62 (57 %)
Corticoide	4 (16 %)	1 (4 %)	2o (8o %)

Beginn der Virilisierungserscheinungen:

Bei 2o Patientinnen traten die Virilisierungssymptome weniger als 1 - 2 Jahre, bei 55 Frauen 3 - 5 Jahre und bei 124 Patientinnen mehr als 6 Jahre vor Behandlungsbeginn in Erscheinung.

II. Methodik

Alle Patientinnen erhielten das Versuchspräparat SH 81041 der Schering AG Berlin. Eine Monatspackung enthält 21 Dragees zu je 0.050 mg Äthinylöstradiol. Die ersten 10 Dragees sind mit je 100 mg Cyproteronacetat kombiniert.

Abb. 4 zeigt die Strukturformeln der beiden Steroidhormone.

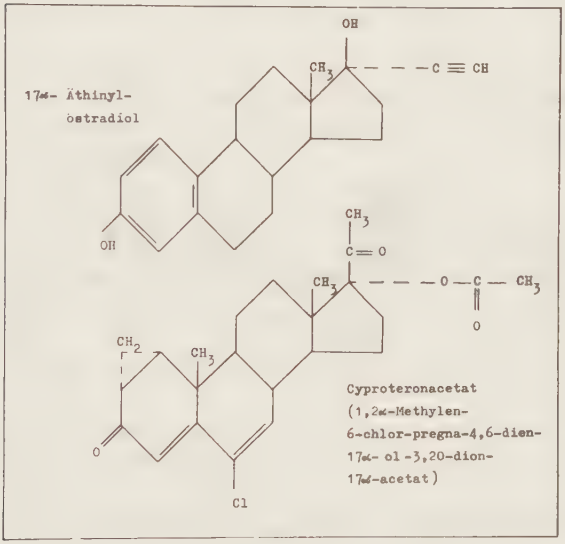


Abb. 4: Strukturformel der Bestandteile des Präparates

Die Verabreichung erfolgte nach der Empfehlung von HAMMERSTEIN und CUPCEANCU (18) in Form der "umgekehrten Sequenztherapie". Diese Methode hat den Vorteil, trotz hoher Gestagendosis das Ausbleiben von Entzugsblutungen zu vermeiden. Auch werden damit Schwangerschaften sicher verhindert und damit die Feminisierung männlicher Feten.

Die Symptome der Virilisierung sind in Abb. 5 dargestellt:

Abb. 5: Verteilung der Virilisierungserscheinungen.

91 % der Frauen hatten einen ausgebildeten Hirsutismus. Mehr als 75 % der Frauen eine Seborrhoea oleosa, 43,5 % hatten Akne vulgaris und 38 % litten an einer Alopecia androgenetica.

Abb. 6 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Virilisierungserscheinungen bezüglich des ermittelten Schweregrades vor Behandlungsbeginn.

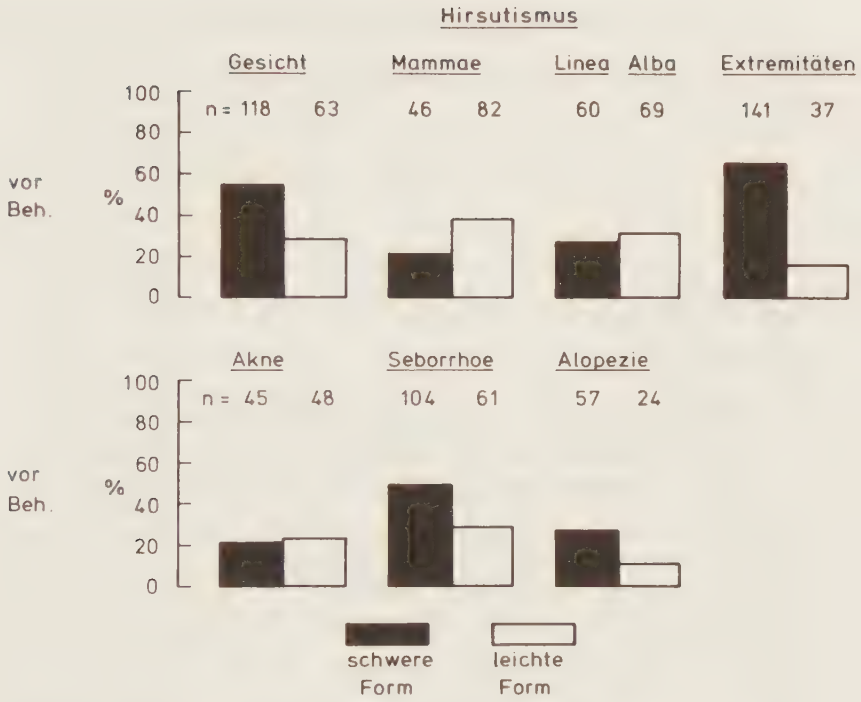


Abb. 6: Häufigkeit im Schweregrad der Virilisierungssymptome.

Vor Behandlung wurden bei den Patientinnen Hormonanalysen und klinisch-gynäkologische Untersuchungen durchgeführt, um schwere endokrine Störungen wie androgenproduzierende Tumoren der Nebennieren und der Ovarien auszuschließen.

Mit der Methodik von ZIMMERMANN und Mitarb. (63, 64) wurde die basale 17-KS-Ausscheidung im Urin bestimmt. Es folgte die differenzierte Stimulation und Suppression der Nebennierenrinde und Ovarien mit dem kombinierten ACTH-Dexamathason-HCG-Test nach JAYLE, um eine Differenzierung in eine vermehrte ovarielle und adrenale Androgenproduktion vorzunehmen (23).

Nach Auswertung der Ergebnisse der Hormonanalysen ließen sich die Frauen mit Hirsutismus in vier Gruppen unterteilen. (Abb. 7)

Abb. 7: Einteilung der Hirsutismusformen

III. Objektivierung des Behandlungserfolgs

Zur Objektivierung des Behandlungserfolgs wurden alle Patientinnen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung in zweimonatlichen Abständen regelmäßig anhand eines Fragebogens befragt.

Die Beurteilung des Schweregrades des Hirsutismus und des Therapieerfolges erfolgte einmal durch Registrierung der Angaben der Patientinnen, in Einzelfällen wurden Farbfotos angefertigt. Schließlich wurde der Hirsutismus in zwei Schweregrade eingeteilt nach der Zahl der notwendigen Enthaarungsmaßnahmen. In Gruppe I wurden leicht behaarte Frauen eingeordnet, die vor Behandlungsbeginn nur ein- bis viermal irgendeine Enthaarungsmaßnahme (Rasur, Zupfen, Epilation, Wachsbehandlung) pro Monat durchführten; in Gruppe II die Frauen, die fünf- bis mehr als zehnmal monatlich Enthaarungsmaßnahmen anwenden mußten. Bei einigen Patientinnen wurde zur Objektivierung der Antiandrogenwirkung der in der Universitätshautklinik Düsseldorf angewandte Rasiertest vor und während der Behandlung durchgeführt.

Rasiert wurde an den Überbehaarungsregionen (d.h. an Oberlippe, Kinn, Linea alba, Oberschenkelinnenseite und Unterschenkelvorderseite. Die abrasierten Stoppeln wurden getrennt gesammelt und anschließend Schaftbreitenmessungen zur Bestimmung der sogenannten maximalen Schaftbreite vorgenommen.

Bei öliger Seborrhoe diente als Parameter die Anzahl der notwendigen Haarwäschen pro Woche.

Man bewertete als objektives Kriterium für die antiseborrhoische Wirkung von Cyproteronacetat, wenn sich das Fettwerden der Haare um mindestens 2 Tage verzögerte. Auch der fotographische Vergleich des Haupthaares 7 Tage nach der letzten Haarwäsche vor und während der Behandlung wurde zur Objektivierung des Behandlungserfolges herangezogen. Schließlich wurde auch in Einzelfällen eine quantitative Bestimmung der Talgdrüsensekretion mit dem Sebum-Test nach STRAUSS und POCHI (1961) durchgeführt (49).

Die Akne ließ sich am besten durch ein standardisiertes Farbfoto vor und während der Therapie dokumentieren. Bei der androgenetischen Alopezie diente die Angabe, wieviele Haare beim Kämmen pro Tag verloren gingen als Gradmesser des Haarausfalls. In einzelnen Fällen wurde zur Objektivierung der androgenetischen Alopezie ein Trichogramm vor Behandlungsbeginn angefertigt und weitere im Verlauf der Therapie, um den prozentualen Anteil der Telogenhaare an den gesamten epilierten Haaren zu bestimmen. Bei androgenetischer Alopezie steigt die Telogenrate auf über 2o % an. Von besonderer Bedeutung ist der isolierte Anstieg der frontalen Telogenrate.

C ERGEBNISSE

I. Hirsutismus

Wie Abb. 8 zeigt, wurde der Hirsutismus sowohl nach Lokalisation wie nach Schweregrad der Überbehaarung differenziert.

Leichter Hirsutismus:

Die leichte Form des Hirsutismus fand sich am häufigsten an der Mamma. Es folgten in der Häufigkeit die Region der Linea alba, das Gesicht und schließlich die Extremitäten. Der Behandlungserfolg war bei leichter Überbehaarung am ehesten an der Linea alba zu beobachten. Bei einigen Frauen verschwand die Überbehaarung schon nach dem ersten Behandlungsmonat und nach 9 Monaten hatten 2o % der Frauen keine Überbehaarung mehr in diesem Bereich. Der Behandlungserfolg setzte sich noch 3 Monate nach Behandlungsende leicht fort. Andererseits kam es in wenigen Fällen ab 3. Behandlungsmonat zu einer leichten Zunahme der Überbehaarung.

Ähnlich gut reagierte der Hirsutismus der Mammae. Auch hier fand sich in einigen Fällen in den ersten 3 Behandlungsmonaten eine Zunahme der Behaarung.

Auch die leichte Gesichtsbehaarung reagierte in ähnlicher Weise wie an der Linea alba und der Mamma. Es kam in etwa 2o % der Fälle nach 9 Monaten zu einem Verschwinden der Überbehaarung. Am schlechtesten sprachen die Überbehaarungen der Extremitäten an. Nur 15 % zeigten am Behandlungsende eine Heilung.

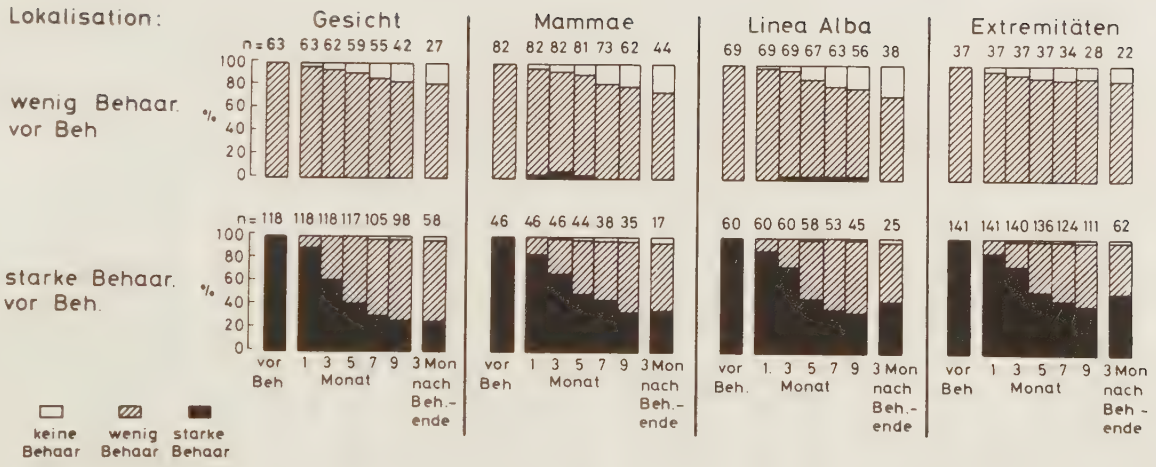


Abb. 8: Behandlungserfolge bei Hirsutismus in Abhängigkeit vom Schweregrad und Lokalisation der Überbehaarung

Schwerer Hirsutismus:

Starke Überbehaarung fand sich am häufigsten an den Extremitäten. Es folgen der Häufigkeit nach das Gesicht, die Linea alba und die Mammae.
Die starke Behaarung reagierte in allen 4 Bereichen schon nach dem ersten Behandlungsmonat. Besonders hervorzuheben sind die Behandlungserfolge im Gesicht. Hier erzielte man schon nach 5 Monaten bei rund 6o % der Fälle eine Besserung. Am Ende des 9. Monats hatten 75 % der Frauen einen Rückgang der Behaarung festgestellt.

Gute Erfolge konnten auch bei verstärkter Behaarung der Mammae und der Linea alba erreicht werden. Am Ende der Behandlung registrierten 65 % der Frauen eine deutliche Besserung.

Auch bei der schweren Überbehaarung reagierten die Extremitäten weniger gut. Die Besserungsrate lag bei 6o %.
3 Monate nach Absetzen der Behandlung blieb das kosmetische Ergebnis im Gesicht und an der Mammae erhalten, wohingegen Linea alba und Extremitäten wiederum leichte Tendenz zu verstärkter Behaarung zeigten.

Abb. 9 zeigt, daß insgesamt 2o8 Frauen mit Virilisierungserscheinungen vor der Behandlung regelmäßig Enthaarungsmaßnahmen wie Rasur, Zupfen, Epilation oder Wachsbehandlung vornehmen mußten.

Dieses Patientenkollektiv wurde je nach Häufigkeit der notwendigen Enthaarungen in 4 Gruppen eingeteilt.

Bei 51 Patientinnen waren 1 - 2 Enthaarungen pro Monat notwendig, bei 44 Frauen 3 - 4 Haarentfernungen, bei 26 Patientinnen 5 - 1o und bei 88 mehr als 1o Haarbehandlungen monatlich erforderlich.

Unter der Behandlung stellt man bei allen 4 Gruppen schon nach dem ersten Monat einen deutlichen Rückgang der Enthaarungsfrequenz fest.

Nach 9 Monaten hatte sich der Prozentsatz der Patientinnen, die einer gleichbleibenden Zahl der Enthaarungen bedurften, auf weniger als die Hälfte reduziert.

Besonders gut sprachen die Patientinnen an, die vorher 5 - 1o Enthaarungen pro Monat vornahmen. Hier wiesen nur noch 27 % eine gleichbleibend störende Überbehaarung auf. Offensichtlich spricht der schwere Hirsutismus besonders gut auf die Antiandrogenbehandlung an.

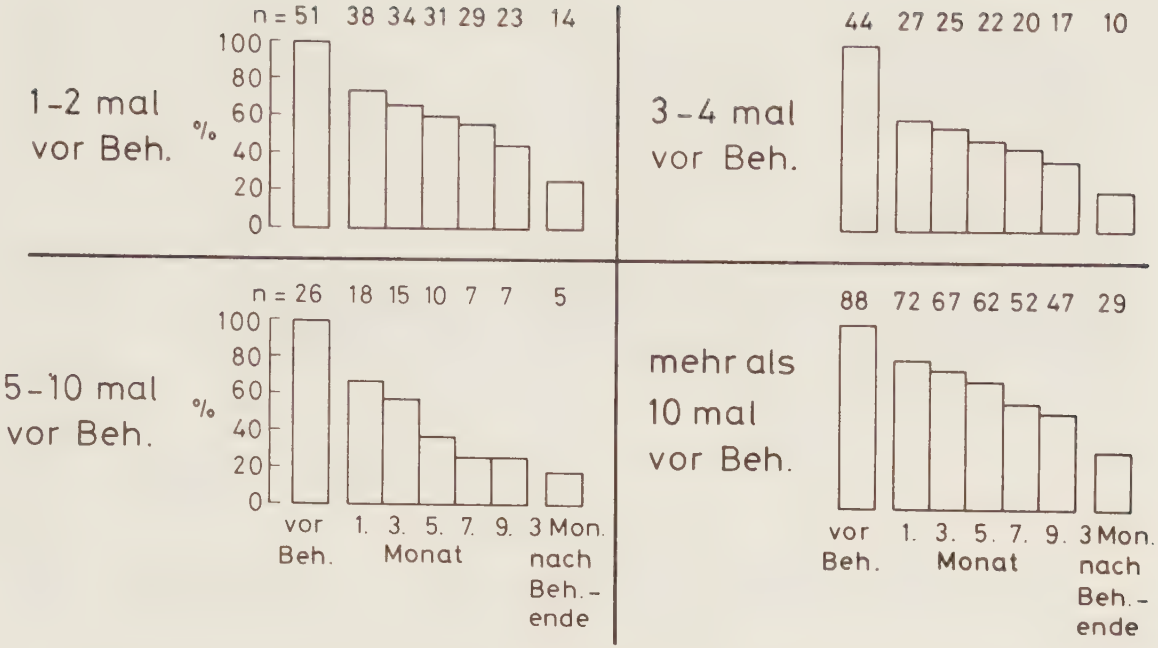


Abb. 9: Häufigkeit der Enthaarungen vor, während und nach der Behandlung mit SH 81041

II. Akne

Abb. 1o zeigt die Behandlungsergebnisse bei leichter und schwerer Form von Akne, Seborrhoe und Alopezie. Von den 48 Frauen mit schwach ausgeprägter Akne (oben links) zeigten 2o % schon nach einmonatiger Behandlung eine deutliche Besserung. Nach 3 Monaten waren 4o % der Aknefälle geheilt und nach 9 Monaten wiesen 8o % der Patientinnen keine Akne mehr auf. Auch 3 Monate nach Absetzen der Therapie blieb der Behandlungserfolg erhalten.

Bei schwerer Akne, die bei 45 Frauen festgestellt wurde, war der Effekt am auffälligsten. Nach dem ersten Monat bereits zeigten 4o % der Frauen eine deutliche Besserung. 1o % waren völlig symptomfrei. Bis zum 9. Behandlungsmonat konnten 96 % der schweren Fälle günstig beeinflußt werden. Ein völliges Verschwinden der Akne erreichte man bei 7o % der Frauen. Drei Monate nach Behandlungsende fand sich wiederum keine wesentliche Verschlechterung der Hauterkrankungen. Sowohl die leichte als auch die schwere Form der Akne konnte also mit der Antiandrogenbehandlung günstig beeinflußt werden.

III. Seborrhoe

Wie Abb. 1o (Mitte) zeigt, litten 61 Frauen an leichter und 1o4 Frauen an schwerer Seborrhoe. Die Seborrhoe reagierte ähnlich wie die Akne sehr prompt auf die Antiandrogenbehandlung. Auch bei öliger Verfettung des Haupthaares trat nach einmonatiger Behandlung bei 2o % der Frauen eine Besserung ein. Nach dem 9. Behandlungsmonat waren 64 % der Fälle geheilt. Drei Monate nach Absetzen der Behandlung zeigte sich noch keine Tendenz zur Verschlechterung.

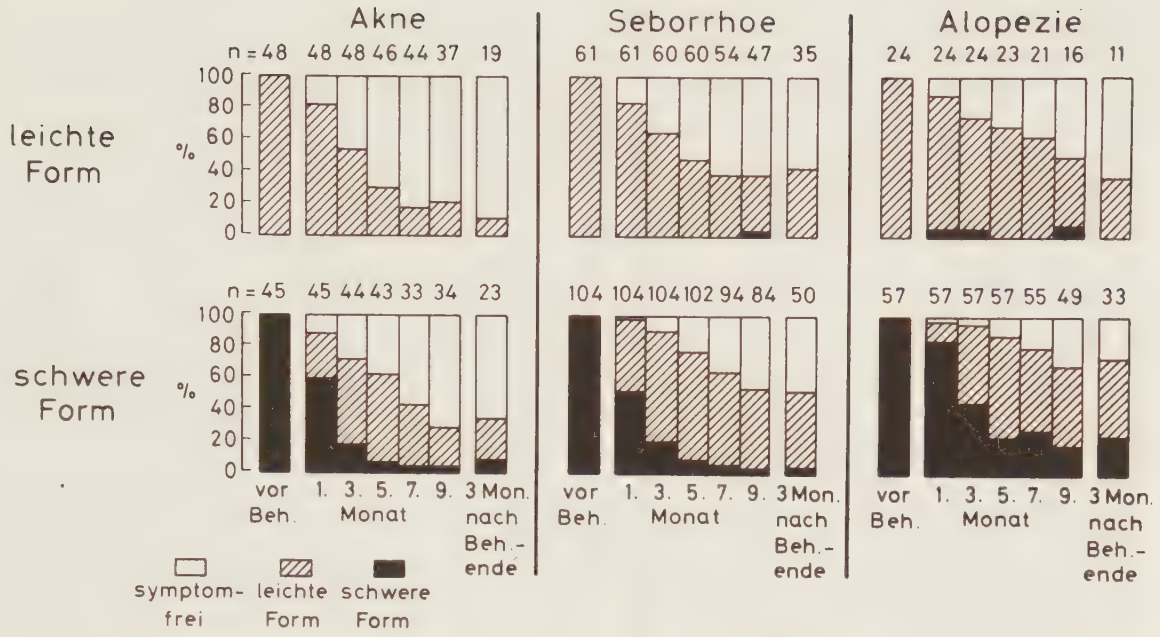


Abb. 1o: Behandlungserfolge bei Akne, Seborrhoe und Alopezie in Abhängigkeit vom Schweregrad und Lokalisation der Symptomatik.

Bei schwerer Seborrhoe sprachen etwa die Hälfte der Patientinnen schon nach einem Monat mit deutlicher Abnahme der öligen Verfettung an. Bis zum Behandlungsende betrug die Besserungsrate 98 %. Völlige Symptomfreiheit war jedoch nur bei 5o % der Frauen zu erkennen. Nach Absetzen der Therapie war innerhalb der ersten drei Monate keine Tendenz zum Rezidiv zu registrieren.

IV. Alopezie

Abb. 1o (rechts) zeigt die Behandlungsergebnisse bei Alopezie.

24 Frauen hatten eine leichte, 57 der Frauen eine schwere Form der Alopezie. Bei schwachem Haarausfall kam es unter der Therapie zu einer allmählichen Besserung der Symptomatik bei 5o % der Patientinnen.

Ca. 6 % der Frauen entwickelten jedoch auch eine Zunahme der Alopezie. 3 Monate nach Absetzen der Behandlung war dieser vermehrte Haarausfall nicht mehr nachweisbar. Die Alopezie nahm im Gegenteil noch weiter ab, so daß insgesamt 6o % der Frauen mit leichter Alopezie eine Besserung aufwiesen.

Bei schwerer Alopezie konnten insgesamt bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden. Nach 9 Monaten war eine Besserung bei 8o % der Fälle eingetreten, völlig symptomfrei waren jedoch etwa 3o % der Frauen.

3 Monate nach Absetzen der Behandlung kam es zu keiner wesentlichen Zunahme der Alopezie.

V. Zyklus- und Blutungsanomalien

Zykluslänge

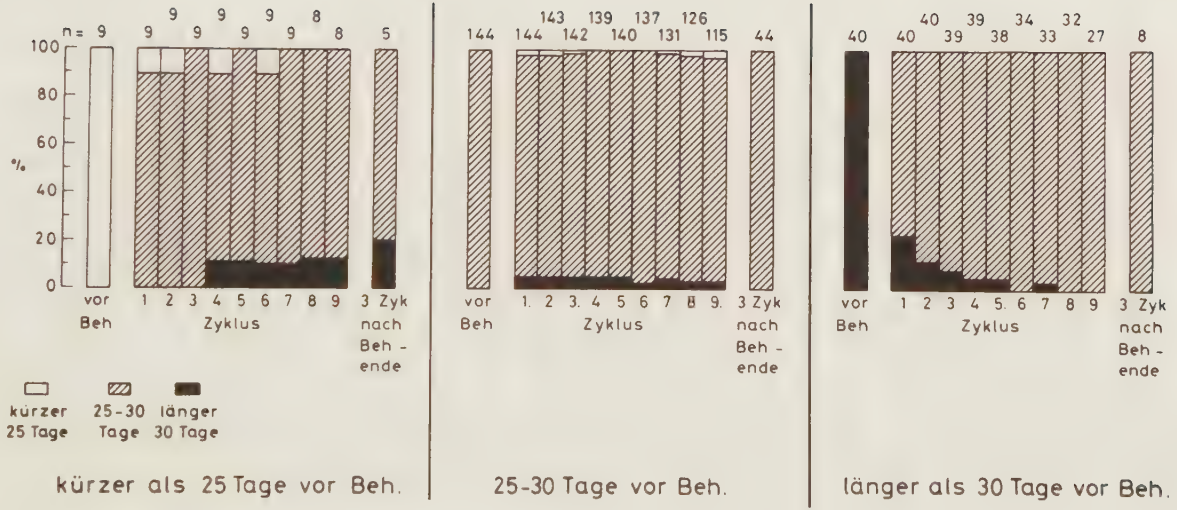
Abb. 11 stellt den Einfluß von SH 81041 auf die Zykluslänge dar.

9 Patientinnen wiesen einen verkürzten Zyklus (< 25 Tg.) auf. Nach dreimonatiger Behandlung hatten alle einen normal langen Zyklus (28 ± 2 Tg.). Nach dem 4. Monat wies eine Patientin einen über 30-tägigen Zyklus auf.

Bei den 144 Patientinnen mit 25-30-tägigem Zyklus veränderte sich die Zykluslänge kaum. In etwa 4 % der Fälle verlängerte sich der Zyklus; bei weniger als 3 % verkürzte er sich.

Bei Frauen mit einem längeren Zyklus (> 30 Tg.) normalisierte sich die Dauer bis zum 8. Behandlungsmonat.

Das Antiandrogen SH 81041 führt also in der Mehrzahl der Fälle zur Normalisierung der Zykluslänge.



kürzer als 25 Tage vor Beh. | 25-30 Tage vor Beh. | länger als 30 Tage vor Beh.

Abb. 11: Beeinflussung der Zykluslänge

Blutungsdauer

Abb. 12 zeigt die Wirkung des Antiandrogens auf die Blutungsdauer.
Von den 4o Frauen, die vor Behandlung eine Blutungsdauer von weniger als 4 Tagen aufwiesen, reagierten 7-8 Patientinnen mit einer Normalisierung der Blutungsdauer.
139 Patientinnen hatten vor Behandlung eine Blutungsdauer von 4 - 7 Tagen. Davon reagierten 1o - 2o % mit einer Verkürzung der Blutungsdauer und nur in ganz wenigen Fällen mit einer Verlängerung.
17 Frauen hatten vor Beginn der Therapie eine verlängerte Periode von mehr als 7 Tagen Dauer. Letztere normalisierte sich bis zum 9. Behandlungszyklus bei 85 % der Patientinnen.
SH 81o41 hat demnach einen günstigen Einfluß auf die Normalisierung der Blutungsdauer.

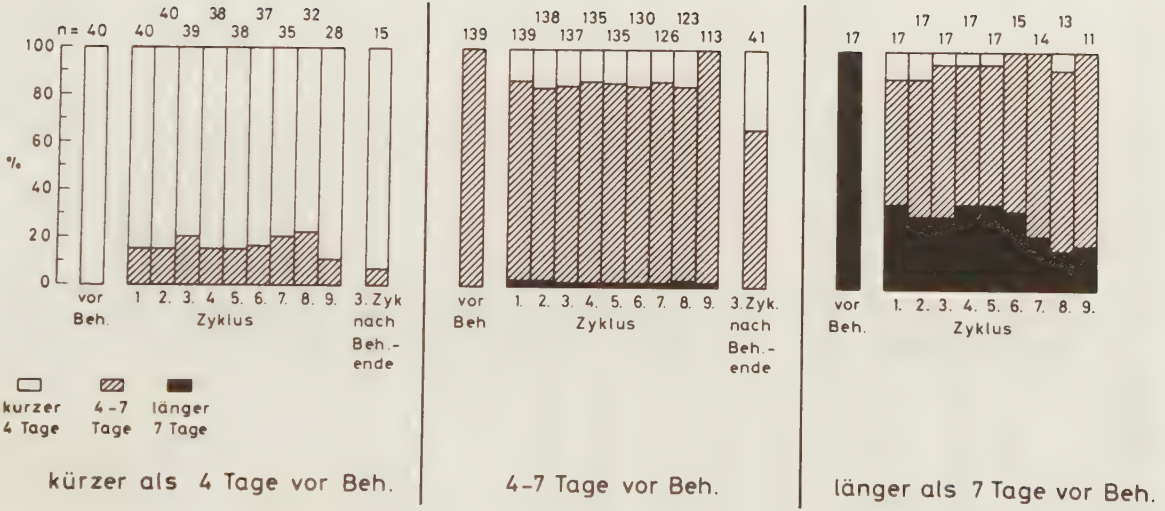


Abb. 12: Beeinflussung der Blutungsdauer

Blutungsstärke

Abb. 13 befaßt sich mit der Blutungsstärke unter SH 81o41. Vor Behandlungsbeginn hatten von den 198 untersuchten Frauen 21 % eine starke, 55 % eine normale und 24 % eine abgeschwächte Menstruationsblutung.

Unter der Behandlung findet sich keine merkliche Beeinflussung der Menstruationsstärke.

SH 81o41 hat demnach nur einen geringen Einfluß auf die Blutungsstärke.

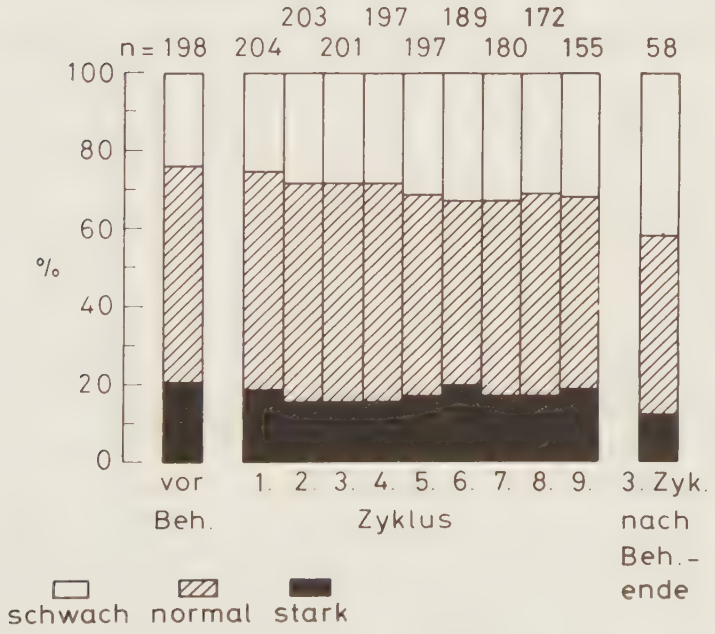


Abb. 13: Beeinflussung der Blutungsstärke

Zwischenblutungen

Von den 198 Frauen wiesen 12 % vor der Behandlung Zwischenblutungen auf (Abb. 14).

Mit fortschreitender Behandlung nahm der Prozentsatz der Zwischenblutungen allmählich ab, ohne daß jedoch die Zwischenblutungen ganz verschwanden.

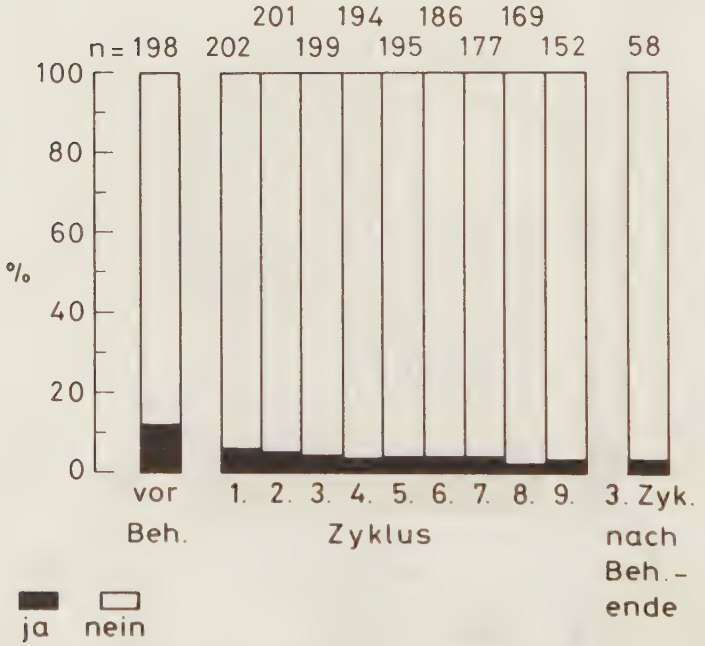


Abb. 14: Zwischenblutungen

VI. Nebenerscheinungen

Tab. 1 und 2 befassen sich mit der Häufigkeit der Nebenerscheinungen unter SH 81o41.

Von den 214 Frauen des Gesamtkollektivs gaben nahezu alle auf Befragen unter der Einnahme leichte Nebenerscheinungen an.

Jedoch mußte insgesamt nur in 7 Fällen das Präparat wegen schweren Nebenwirkungen abgesetzt werden: bei je 1 Patientin wegen Alopezie, Kopfschmerzen, vorübergehender spastischer Hemiparese, Sehstörungen, Ohrensausen, Rückenschmerzen und Schwindelanfällen.

Zunächst wurden die Nebenerscheinungen untersucht, die vor Behandlung nicht angegeben wurden (Tab. 1).

Als häufigste Beschwerden wurden angegeben: Übelkeit (17,3 %), Kopfschmerzen (1o,7 %) und Müdigkeit (1o,3 %). Relativ häufig wurde auch über Libidoverlust (8,9 %), Mastodynie (8,4 %), Beinbeschwerden (7,9 %), Leistungsabfall (6,5 %), Appetitzunahme (6,5 %) und Unterleibsschmerzen (6,1 %) geklagt.

Zu den selteneren Nebenerscheinungen, die sich unter SH 81o41 entwickelten und vorher nicht vorhanden waren, sind zu zählen: Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Mammavergrößerungen, Schlafstörungen und beschleunigter Herzschlag. Alle diese selteneren beobachteten Symptome wiesen kaum eine Neigung zur Rückbildung auf.

Ferner wurde geprüft, wie sich die zu Beginn der Therapie registrierten Nebenerscheinungen im Verlauf der Behandlung verhielten, ob sie zunahmen oder zurückgingen.
Zu den Beschwerden, die mit der Einnahmedauer zurückgingen, gehörten Übelkeit und Mastodynie sowie Leistungsabfall. Alle anderen Symptome gingen nicht zurück. Einige, wie Libidoverlust und Beinbeschwerden, nahmen sogar zu. Dennoch wurden die Nebenwirkungen wegen des gleichzeitig erzielten kosmetischen Ergebnisses von fast allen Patientinnen in Kauf genommen. Einige Symptome sind ursächlich durch die hohe Gestagendosis des Präparates zu erklären, z.B. Müdigkeit, Libidoverlust, Beinbeschwerden, Leistungsabfall und Appetitzunahme. Sie ließen sich dadurch reduzieren, indem man auf die Dauer eine niedrigere Gestagendosis wählte.

Andere Beschwerden sind typische Nebenerscheinungen, wie sie bei Einnahme von Äthinylöstradiol beobachtet werden, z.B. Übelkeit, Kopfschmerzen und die Mastodynie.
Hier läßt sich evtl. ebenfalls durch Reduktion der Östrogendosis die Verträglichkeit des Präparates steigern.

Symptome	nach 1. Behandlungsmonat		nach 9. Behandlungsmonat	
	Zahl d.Pat.	%	Zahl d.Pat.	%
Übelkeit	37	17,3	18	1o,6
Kopfschmerzen	23	1o,7	19	11,2
Müdigkeit	22	1o,3	17	1o,o
Libidoverlust	19	8,9	2o	11,8
Mastodynie	18	8,4	1o	5,9
Beinbeschwerden	17	7,9	18	1o,6
Leistungsabfall	14	6,5	9	5,3
Appetitzunahme	14	6,5	12	7,1
Unterleibsschmerzen	13	6,1	11	6,5
Gewichtszunahme	7	3,3	6	4,1
Stimmungsschwankungen	7	3,3	8	4,2
Mammavergrößerung	7	3,3	5	2,9
Schlafstörungen	3	1,4	4	2,4
Tachycardie	3	1,4	3	1,8
Hypotonus	2	o,9	2	1,2
Schwindel	2	o,9	1	o,6
Sehstörungen	2	o,9	1	o,6
Pigmentstörungen	1	o,5	1	o,6
Hitzewallungen	1	o,5	2	1,2
Ödeme	1	o,5	2	1,2

Tab. 1: Nebenerscheinungen unter SH 81o41, die vor Behandlung nicht bestanden.

Tab. 2 befaßt sich mit häufig geklagten Symptomen, die aber auch schon vor Einnahme des Antiandrogens vorhanden waren.

So klagten wahrscheinlich aufgrund der besonderen psychischen Grundhaltung schon 38,3 % der Patientinnen vor der Behandlung über Müdigkeit. Ferner wurden angegeben: Kopfschmerzen (29,4 %), Leistungsabfall (28,o %) und Übelkeit (13,6 %). Mit fortschreitender Behandlungsdauer bildeten sich die Symptome Müdigkeit, Kopfschmerzen, Leistungsabfall und Übelkeit merklich zurück, während z.B. die schon vorher vorhandene Libidominderung noch leicht zunahm. Zu den selteneren Nebenerscheinungen, die schon vor Therapiebeginn registriert wurden, sind Hypotonus, Schlafstörungen, Tachycardie, Schwindel, Appetitlosigkeit und Pigmentstörungen zu nennen. Sie blieben unter der Antiandrogenbehandlung weiterhin bestehen.

Symptome	nach 1. Behandlungsmonat		nach 9. Behandlungsmonat	
	Zahl d.Pat.	%	Zahl d. Pat.	%
Müdigkeit	82	38,3	58	34,1
Kopfschmerzen	63	29,4	57	27,6
Leistungsabfall	6o	28,o	38	22,4
Übelkeit	29	13,6	2o	11,8
Libidoverlust	15	7,o	13	7,6
Stimmungsschwankungen	1o	4,7	7	4,1
Beinbeschwerden	5	2,3	3	1,8
Mastodynie	4	1,9	1	o,6
Hypotonus	6	2,8	5	2,9
Schlafstörungen	3	1,4	2	1,1
Tachycardie	2	o,9	1	o,6
Schwindel	2	o,9	1	o,6
Appetitlosigkeit	2	o,9	1	o,6
Pigmentstörungen	1	o,5	-	-

Tab. 2: Nebenerscheinungen unter SH 81o41, die vor Behandlung bestanden.

Gründe und Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs

Abb. 15 zeigt die Gründe und den Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs. 7 Patientinnen beendeten die Behandlung vorzeitig wegen Auftreten von Nebenerscheinungen, 1 Patientin wegen angeblich zu geringer Wirksamkeit. Andere Gründe, wie Umsetzung auf ein niedriger dosiertes Antiandrogen, das Nichterscheinen der Patientin oder eine geplante Schönheitsoperation waren in 36 Fällen die Ursache für den vorzeitigen Therapieabbruch.

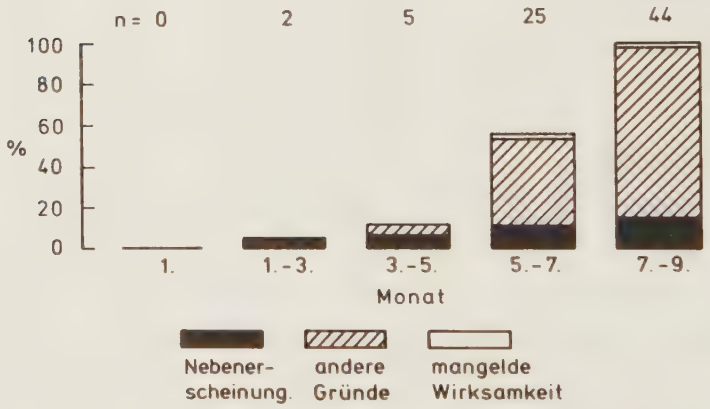


Abb. 15: Gründe und Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs

D DISKUSSION

Virilisierende Symptome stellen für die betroffenen Frauen ein ernsthaftes Problem dar. Die meisten Patientinnen fühlen sich durch die Virilisierungserscheinungen belastet und verunstaltet. Kosmetische Maßnahmen bringen oft nicht den erhofften Dauererfolg.

Das von WIECHERT (1963) synthetisierte Cyproteronacetat hat größte klinische Bedeutung als Antiandrogen erlangt (55). Cyproteronacetat wird insbesondere seit den Untersuchungen von HAMMERSTEIN und CUPCEANCU zur Therapie der androgenbedingten Virilisierungserscheinungen angewandt (18). Die hemmende Wirkung von Cyproteronacetat auf vermutlich androgenbedingte Virilisierungserscheinungen bei Frauen kann als zufriedenstellend angesehen werden (16, 18, 19). Therapieerfolge werden durch die Verminderung der Produktion von Androgenen und die Senkung der peripheren Empfindlichkeit durch kompetitive Hemmung auf der Ebene des Erfolgsorgans erzielt. Bisher wurde dem Cyproteronacetat hauptsächlich diese androgenverdrängende Wirkung vom Rezeptor zugeschrieben. Darüberhinaus findet nach HAMMERSTEIN eine Bremsung der ovariellen Androgensynthese statt (2o). Schließlich wird aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen von ZIEGER eine Bremsung der adrenalen Androgenproduktion postuliert (61).

Betrachtet man unsere Therapieerfolge bei Hirsutismus unter Berücksichtigung des ursprünglichen Schweregrades der Überbehaarung so zeigt sich, daß mit zunehmenden Ausmaß

der Störung die Ansprechbarkeit auf die antiandrogene Behandlung zunimmt. Ähnliche Beobachtungen machte DÖRWALD bei der Behandlung des Hirsutismus mit Chlormadinonacetat (11). Stärker behaarte Patientinnen sprachen vergleichsweise besser auf die Therapie an als Frauen mit leicht vermehrter Behaarung. Dagegen fanden GRUND und SCHMIDT-ELMENDORFF keine Abhängigkeit des Behandlungserfolges mit Cyproteronacetat vom Schweregrad des Hirsutismus (16). Ein erster Rückgang der schwach ausgeprägten aber auch der ausgeprägten Überbehaarung ist bereits nach wenigen Behandlungsmonaten zu verzeichnen. Ähnliche Ergebnisse registrierten HAMMERSTEIN und CUPCEANCU mit SH S1o41, die im allgemeinen eine Besserung nach 3 - 4 Monaten, ausnahmsweise aber auch schon während der ersten Behandlungszyklen verzeichnen konnten (18).

Was die Lokalisation der Überbehaarung betrifft, so registrierten wir im Gesicht sowohl bei wenig als auch bei starker Überbehaarung im Vergleich zu den übrigen Lokalisationen den größten Behandlungserfolg. Dies ergibt sich aus dem Rückgang der Enthaarungsmaßnahmen, die vorwiegend im Gesicht vorgenommen werden mußten.

Dagegen fanden HAMMERSTEIN und CUPCEANCU, daß die Behaarung im Gesicht am langsamsten und geringsten nachzulassen pflegte, meist erst nach 6 - 9 Monaten der Behandlung (18).

Der Besserungs- sowie der Abheilungserfolg an den Extremitäten war andererseits bei unseren Beobachtungen sowohl bei der leichten als auch bei der schweren Form am geringsten. Gerade hier war die Tendenz zur Verschlechterung des Krankheitsbildes nach Absetzen der Therapie am höchsten. Das konnten auch HAMMERSTEIN und CUPCEANCU feststellen (18). JOST und Mitarb. wiesen erstmals mit ihrem trichometrischen Meßverfahren nach, daß mit Cyproteronacetat behandelte hirsute Patientinnen gegenüber unbehandelten eine Abnahme des Haarschaftsdurchmessers aufweisen, und daß auch nach Absetzen des Präparates eine Zunahme der Haardicke erfolgte (24).

Ein Rezidiv der Überbehaarung konnte bei unseren Patientinnen nach Behandlungsende lediglich bei der schweren Form des Hirsutismus registriert werden. Ähnliche Beobachtungen machten HAMMERSTEIN und CUPCEANCU (18). Die leichte Form zeigte auch nach Ende der Therapie eine weitere Tendenz zur Abnahme. In unserer Studie war festzustellen, daß es bei der leichten Form in wenigen Fällen an den Mammae und der Linea alba vorübergehend zum verstärkten Haarwuchs kam. Bei der starken Form der Überbehaarung ist das Erreichen einer völligen Symptomfreiheit unabhängig von der Behandlungsdauer sowie der Lokalisation der Behaarung äußerst selten. Eine Besserung von über 6o % konnten nach 9 Monaten Behandlung bei den Patienten mit starker Behaarung an nahezu allen Lokalisationsstellen mit Ausnahme an den Extremitäten erzielt werden.

Diese Ergebnisse entsprechen den Mitteilungen von BRECKWOLDT, ZIELSKE und NARDI (8, 62, 37). Ebenfalls berichtete HAMMERSTEIN in der kooperativen Studie verschiedener deutscher Universitätsfrauenkliniken über gleiche Besserungsresultate (19). BRAENDLE u. Mitarb. berichten, daß bei Überbehaarungserscheinungen ein Behandlungserfolg sowohl zeitlich als auch dosisabhängig ist. Sie beobachteten, daß beim Umsetzen auf ein niedrig dosiertes Präparat mit je 2 mg Cyproteronacetat eine deutliche Abnahme des Behandlungserfolges zu erkennen war (7). In umgekehrter Weise führt jedoch eine Erhöhung der Dosis von mehr als 1oo mg Cyproteronacetat bei der schweren Form des Hirsutismus zu besseren Behandlungsergebnissen (17).

Bei schwach ausgeprägter als auch ausgeprägter Akne und Seborrhoe wirkte das Antiandrogen nach den vorliegenden Ergebnissen am auffälligsten. Hier konnten wir bereits nach den ersten Behandlungsmonaten in 2o % der Fälle ein völliges Verschwinden des Krankheitsbildes erzielen, bei Akne nach 9 Monaten in 8o % und bei Seborrhoe in über 6o % der Fälle. Bei Patientinnen mit stark ausgeprägter Akne- und Seborrhoe-Symptomatik erreichten wir in nahezu allen Fällen nach 9 Monaten Behandlung eine Besserung des Krankheitsbildes. Bereits nach 3 Monaten lag die Erfolgsrate bei beiden Krankheitsbildern bei ca. 8o %. LEO-ROSSBERG und Mitarb. erzielten mit Cyproteronacetat schon in den ersten 2 Monaten eine deutliche Abnahme der Akne- und Seborrhoe-Symptome (28). NEALE und Mitarb. gaben ebenfalls günstige Behandlungserfolge bei Akne in über 9o % mit kurzfristiger

Behandlung an (38). LUDWIG erreichte ein völliges Verschwinden der Akne nach 1 - 4 Monaten Behandlung (33). ZIELSKE und Mitarb. berichten von ähnlich guten Behandlungserfolgen (62). Nach spätestens 6 Monaten konnten in ca. 96 % der Aknefälle zufriedenstellende Resultate erreicht werden. Auch die kooperative Studie verschiedener deutscher Universitätsfrauenkliniken betont die Wirksamkeit und den deutlichen Behandlungserfolg mit Cyproteronacetat bei öliger Seborrhoe und Akne vulgaris. Bei beiden Krankheitsbildern fand man schon nach 3-monatiger Therapie eine deutliche Abnahme der Symptome in 8o - 9o % der Fälle (19). BRECKWOLDT registrierte nach 3 Monaten bei Akne und Seborrhoe-Patientinnen in mehr als 9o % der Fälle eine Besserung oder völliges Verschwinden der Symptome (8). Auch NARDI erzielte bei Akne schon nach wenigen Zyklen positive Wirkungen und Besserungen in 95 % der Fälle nach 9 Zyklen. Vorübergehend stellte er in den ersten 2 oder 3 Zyklen eine Verschlechterung des Krankheitsbildes fest (37). Dagegen erzielte BRAENDLE und Mitarb. bei Akne und Seborrhoe nach 3 Monaten Behandlung in nur 2o % der Fälle deutliche Besserungen (7).

Bei unseren Patientinnen kam es nur bei dem schwach ausgeprägten seborrhoischem Krankheitsbild im 9. Behandlungsmonat zu einer vorübergehenden Verschlechterung. Nach Absetzen der Therapie zeigte sich weder bei den Akne- noch bei den Seborrhoe-Patientinnen eine Tendenz zum Rezidiv.

Die androgenetische Alopezie zeigte unter Cyproteronacetat eine geringere Besserungsrate als die anderen Virilisierungserscheinungen. SCHMIDT-ELMENDORFF und Mitarb. (1972) konnten mit Hilfe einer exakten Diagnostik der androgenetischen Alopezie in 56 % der Fälle einen deutlichen Rückgang des Haarausfalls erzielen (46). In der kooperativen Studie der Universitätsfrauenkliniken erzielten HAMMERSTEIN und Mitarb. bei der androgenetischen Alopezie nach 3 - 6 Monaten in 7o % der Fälle ein günstiges Ergebnis (19). BRECKWOLDT erreichte diesen Effekt nach 6 - 9 Monaten (8). Dieses günstige Ergebnis konnte bei unseren Patientinnen nur bei der schweren Form der Alopezie nach dem 5. Monat registriert werden. Andererseits entwickelten bei der leichten Form ca. 6 % der Frauen eine Zunahme des Krankheitsbildes, was nach Behandlungsende nicht mehr nachweisbar war. Die leichte Form der Alopezie konnte nach 9 Monaten in über 5o % der Fälle geheilt werden. Bei der schweren Alopezie war nach 9 Monaten in ca. 8o % der Fälle eine Besserung eingetreten. Völlig symptomfrei waren jedoch nur etwa 4o % der Frauen. GRUND und SCHMIDT-ELMENDORFF gaben eine Besserungsrate unter Cyproteronacetat von über 7o % der Fälle an (16). Deutlich schlechtere Ergebnisse erzielten HAMMERSTEIN und CUPCEANCU (18). Nur eine von fünf Patientinnen mit Alopezie zeigte eine Besserung. 3 Monate nach Absetzen des Antiandrogens kam es in Fällen ausgeprägter Symptomatik aller vier Virilisierungserscheinungen zu Rezidiven, was z.T. mit einem niedrig dosierten Antiandrogen verhindert werden kann (17).

SCHMIDT-ELMENDORFF und STEYER fanden mit dem inzwischen im Handel befindlichen DIANE®, bestehend aus 2 mg Cyproteronacetat und o,o5 mg Äthinylöstradiol wirkungsvolle Effekte bei der Behandlung von Virilisierungserscheinungen (47). BRAENDLE und Mitarb. beobachteten ebenfalls eine maximale Wirkung nach 9-monatiger Behandlung mit dem Medikament, wobei sich zwischen der 2 mg und der 1oo mg Dosierung kein signifikanter Unterschied abzeichnete (7).

Was die Auswertung der anamnestischen Daten anbetrifft, war eine familiäre Belastung bei Hirsutismus bei 28 % der Patientinnen nachweisbar festzustellen, hiervon 63 % von seiten der Mutter. Dieser Prozentsatz entspricht in etwa den Beobachtungen von PRUNTY und Mitarb. (44).
93 % des Patientinnenkollektivs waren jünger als 4o Jahre mit einem Gipfel zwischen 2o und 29 Jahren. Nur 6 % waren 4o Jahre und älter. Dies kommt den Mitteilungen von SCHMIDT-ELMENDORFF und STEYER und KAISER und Mitarb. annähernd gleich (47, 26). Wegen der unterschiedlichen Hormonsituationen der älteren Frau ist ein Ansprechen auf die Behandlung mit Antiandrogenen offensichtlich vermindert. Zyklusstörungen, z.B. Oligomenorrhoen, traten bei unseren Patientinnen nur in geringem Maße auf; dies widerspricht den Angaben mehrerer Autoren, die überwiegend Oligomenorrhoen bei Frauen mit Virilisierungserscheinungen verzeichneten (14, 48, 5o, 58, 6o). Wir stellten fest, daß sich alle Zyklen von mehr als 3o Tagen Dauer vor Behandlung bis zum 8. Behandlungsmonat in ihrer Länge normalisierten.

Auch konnten wir bei wenigen Patientinnen, die Zyklen (<25 Tg.) oder von 25 - 3o Tg. aufwiesen, registrieren, daß es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Herauszögerung der Entzugsblutungen kam, was HAMMERSTEIN und CUPCEANCU bei der Anwendung der umgekehrten 2-Phasen-Therapie wohl aber auch in Abhängigkeit vom Körpergewicht beobachteten (18).

NARDI berichtete, daß 4 von 5 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe unter der Behandlung wieder ihre Mensesblutungen festgestellt hatten, und daß Frauen mit Polymenorrhoe in 6o % bzw. in 75 % mit Oligomenorrhoe wieder einen normalen Zyklus aufwiesen (37).

Was das Auftreten von Zwischenblutungen anbetrifft, entsprechen unsere Beobachtungen etwa den Angaben von KAISER und Mitarb. mit DIANE®, die während 2o65 Behandlungszyklen in 92 % der Fälle keine Zwischenblutungen verzeichneten (26). Bei unseren Patientinnen kam es mit fortschreitender Therapiedauer zu einer geringen Abnahme der Zwischenblutungen und der Blutungsstärke. Dagegen fanden BRAENDLE und Mitarb., daß Blutungsstörungen im Sinne verstärkter Menstruationsblutungen und prä- und postmenstrueller Zwischenblutungen unter SH 81o41 nach den ersten Behandlungszyklen nicht mehr auftraten (7). Ebenso registrierten TROLP und Mitarb. am Anfang der Behandlung mit DIANE® und SH 81o41 in erster Linie Zwischenblutungen, die nach 12 Monaten nicht mehr angegeben wurden (51).

BRAENDLE teilte mit, daß Blutungsstörungen bei der Therapie mit 1oo mg Cyproteronacetat in nur ca. 6 % der Fälle gegenüber in 14 % der Fälle bei 2 mg Cyproteronacetat auftraten (7).

Zahlreiche Nebenerscheinungen, die vor der Behandlung nicht bestanden, konnten bei unseren Patientinnen beobachtet werden. Am häufigsten fanden wir Übelkeit, Kopfschmerz und Müdigkeit. Diese von den Patientinnen als erstmals unter der Behandlung geklagten Nebenerscheinungen wie z.B. Müdigkeit, Gewichtszunahme, Übelkeit, Kopfschmerzen, Libidoverlust, wurden auch von anderen Autoren beschrieben (7, 19,26). In der kooperativen Studie mehrerer Universitätsfrauenkliniken wurde am häufigsten über Müdigkeit geklagt, dann über Gewichtszunahme, Libidoverlust, Brustspannung, Übelkeit und Kopfschmerz; diese Beschwerden besserten sich meistens nach 3 Monaten (19).
BRAENDLE fand am häufigsten Mastodynie und Übelkeit; letztere bildete sich bei längerer Therapie zurück (7). In den Mitteilungen von MARDI und Mitarb. waren am häufigsten Kopfschmerzen, Übelkeit, Asthenie und Apathie anzutreffen, teilweise bestanden sie schon vor Behandlung. Unterschiedliche Angaben machte MARDI und Mitarb. bezüglich der Libido. 8 % klagten über Libidoverlust, dagegen registrierten 16 % der Patientinnen eine Libidozunahme (37). Entgegen den Mitteilungen von HAMMERSTEIN und Mitarb. besserten sich bei unseren Patientinnen die Nebenerscheinungen nach 3-monatiger Behandlung nicht.

Lediglich Übelkeit und Mastodynie bildeten sich wie auch BRAENDLE (1974) fand, nach 9 Monaten deutlich zurück. Alle anderen Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Libidoverlust, Beinbeschwerden, Leistungsabfall, Appetitzunahme und Unterleibsschmerzen blieben weiterhin bestehen.

Zahlreiche Beschwerden waren bei unseren Patientinnen schon vorher vorhanden; z.B. bereits vor Behandlungsbeginn bestanden in 38 % der Fälle Müdigkeit; Kopfschmerzen, Leistungsabfall wurden in 29 % der Fälle und Übelkeit in 13 % der Fälle registriert. Auch bei diesen Frauen war eine Rückbildung der Nebenerscheinungen mit fortschreitender Behandlungsdauer nur in geringem Umfang zu verzeichnen. Der Libidoverlust stieg sogar bis zum 9. Behandlungsmonat an.
Nach den Untersuchungen von DICKEY und DORR (1o) sind die Nebenerscheinungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Mastodynie vorwiegend als typische Östrogeneffekte anzusehen. Vorwiegend gestagenbedingte, unerwünschte Nebenerscheinungen wie Müdigkeit und Libidoverlust, Beinbeschwerden, Leistungsabfall sind wohl durch die sedierende Wirkung der Gestagenkomponente von Cyproteronacetat bedingt.
Nach Absetzen der Therapie konnten wir bei unseren Patientinnen mit ausgeprägter Symptomatik aller vier Virilisierungserscheinungen eine Tendenz zur Verschlechterung feststellen. Nach HAMMERSTEIN und Mitarb. (1972) kam es nach Absetzen von SH 81o41 in 6o % der Fälle zur Verschlechterung des Krankheitsbildes (19). Derselbe Autor berichtete 1975 von einem Wiederauftreten der Virilisierungserscheinungen bei über 66 % der Frauen in den ersten 9 Monaten (2o).

Andererseits konnten nach den Untersuchungen von HAMMERSTEIN und Mitarb. die günstigen therapeutischen Resultate bei den Frauen aufrecht erhalten werden, wenn anschliessend ein Präparat vom Typ des 17-α-Hydroxyprogesterons als Gestagenkomponente eingenommen wurde (2o).
NARDI berichtete ebenfalls in einigen Fällen vom Wiederauftreten der Virilisierungserscheinungen (37).
Aufgrund von Nebenerscheinungen mußte bei unserem Patientinnenkollektiv in 3 % der Fälle die Behandlung abgebrochen werden, was annähernd mit den Angaben von BRECKWOLDT - 2,5 % - (8) und HAMMERSTEIN und Mitarb. - 4,5 % - (19) übereinstimmen.

E ZUSAMMENFASSUNG

214 Patienten wurden im Jahre 1974 bis 1977 wegen Virilisierungserscheinungen (Hirsutismus, Akne, Seborrhoe und Alopezie) mit dem Versuchspräparat SH 81041 nach der umgekehrten Zweiphasentherapie behandelt.
Vor Behandlungsbeginn wurden die einzelnen Virilisierungserscheinungen in leichtere und schwere Form, in wenig und starke Behaarung eingeteilt. Diese Differenzierung wurde über die volle Behandlungsdauer einschließlich bis 3 Monate nach Behandlungsende beibehalten. Die auftretenden Nebenerscheinungen wurden ebenfalls in solche, die schon vor Behandlung als Störung betrachtet wurden und in solche, die vor Behandlung nicht registriert wurden, gruppiert und vergleichend während des gesamten Behandlungszeitraumes beobachtet.

79 % des Patientenkollektivs erhielten mindestens 9 Monate das Versuchspräparat SH 81041.
Bei Frauen mit wenig Behaarung vor Behandlungsbeginn führte die Therapie unabhängig von der Lokalisation der Überbehaarung nur zu einer geringen Besserung. Vorübergehend kam es sogar an den Mammae und an der Linea alba zu einem verstärkten Haarwachstum. Bei Patientinnen mit starker Überbehaarung vor Behandlungsbeginn konnte bei längerer Therapie eine deutliche Abnahme der Hirsutismussymptome an allen vier Lokalisationsstellen beobachtet werden; nach 9 Monaten Therapie pflegte die Überbehaarung im Gesicht am stärksten nachzulassen, am geringsten im Bereich der Extremitäten.

Ein völliges Verschwinden der Überbehaarung war äußerst selten. 3 Monate nach Behandlungsende bestand bei der leichten Form des Hirsutismus keine Tendenz zur Verschlechterung, jedoch war diese bei der ausgeprägten Form an allen Lokalisationsstellen zu registrieren.

Bei schwach ausgeprägter Akne konnte eine Abheilung der Effloreszenzen in 8o % der Fälle beobachtet werden. Bei der ausgeprägten Form waren nahezu alle Fälle (96 %) gebessert, in über 7o % der Fälle konnte keine Akne mehr festgestellt werden.

Die Behandlung der leichten Seborrhoe war in 64 % der Fälle erfolgreich; lediglich im 9. Behandlungsmonat trat bei wenigen Patientinnen eine vorübergehende Verschlechterung auf.

Bei der schweren Form der Seborrhoe war die Behandlung mit dem Antiandrogen am erfolgreichsten. Nach 9 Monaten waren immerhin 93 % der Fälle gebessert, jedoch konnten nur 5o % der Fälle als völlig abgeheilt angesehen werden.

3 Monate nach Behandlungsende wurde bei der leichten Form der Seborrhoe eine geringe Zunahme des Krankheitsbildes beobachtet.

Etwas geringer war die Erfolgsrate in der Behandlung der Alopezie. Hier traten vorübergehende Verschlechterungen bei der leichten Form in den ersten 3 Monaten ein. Es kam in 5o % der Fälle nach 9 Monaten zum völligen Stillstand des Haarausfalls, in 6 % der Fälle aber auch zum verstärkten Haarausfall. Die schwere Form der Alopezie konnte in 8o % der Fälle gebessert und in 3o % der Fälle völlig geheilt werden.

Bei der ausgeprägten Form von Akne, Seborrhoe und Alopezie kam es nach Behandlungsende vereinzelt zum Wiederauftreten der Virilisierungserscheinungen.
Zur Vermeidung von Rezidiven sollte die Behandlung mit einem niedrig dosierten Antiandrogen bzw. mit einem Ovulationshemmer ohne androgene Nebenwirkungen fortgesetzt werden.
Nahezu alle Patientinnen klagten unter der Therapie über Nebenerscheinungen. Aufgrund von Nebenerscheinungen mußte die Behandlung in 3 % der Fälle abgebrochen werden.

F LITERATUR

1 ARCHIBALD, A., S. SHUSTER — The bioassay of androgens and anti-androgens using sebum secretion in the rat. Proc. Roy. Soc. Med. 62 (1969) 887-888

2 BERSWORDT-WALLRABE, R.v. F. NEUMANN — Influence of a testosterone antagonist (cyproterone) on pituitary and serum FSH-content in jevenile male rats. Neuroendocr. 2 (1967) 1o7-112

3 BERSWORDT-WALLRABE, R.v. F. NEUMANN — Influence of a testosterone antagonist (cyproterone) on pituitary and serum ISCH-content in juvenile male rats. Neuroendocr. 3 (1968) 332-336

4 BERSWORDT-WALLRABE, R.v. F. NEUMANN — Einfluß von Antiandrogenen auf das Hypophysenzwischenhirnsystem. J. Neuro-visc. Rel. Suppl. 1o (1971) 375-383

5 BETTENDORF, G., M. BRECKWOLDT, P.-J. CZYGAN, K. GROOT, K.D. SCHULZ — Klinisch experimentelle Untersuchungen mit dem Antiandrogen "Cyproteron" in: E. Klein (Hrsg.), Das Testosteron. Die Struma. 13. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. Würzburg, 1967 Springer, Berlin-Heidelberg, New York, 1968, S. 1o2

6 BIERICH, J.R., D. GUPTA, S. HELLER — Prüfung des Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-systems bei Knaben vor der Pubertät mit Cyproteron. Sympos. Europ. Ges. pädiat. Endokr., Zürich, Mai (1971).

7 BRAENDLE, W., H. BOESS, M. BRECKWOLDT, CH. LEVEN, G. BETTENDORF — Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteronacetatbehandlung. Arch. Gynäk. 216 (1974) 335-345

8 BRECKWOLDT, M. — Treatment with Cyproterone-acetate. In: Boerhaave Cursus, Leyden 13.-14.2.1976, 33-34

9 CALMAN, K.C. — Androgens and Acne. Brit. J. Derm. 82 Suppl. 6 (197o) 26

1o DICKEY, R.P., C. DORR — Oral contraceptive. Selection of the proper pill. Obstet. Gynecol. 33 Nr. 2 (1969) 273 - 287

11 DÖRWALD, R.
Klinische Ergebnisse mit Chlormadinonacetat und Mestranol bei der Behandlung des Hirsutismus.
Diss. Düsseldorf, 1972

12 DORFMAN, R.I.
Antiandrogens.
In: V.H.T. James, L. Martini (eds.): Hormonal Steroids.
Proc. 3rd intern. cgr. on hormonal steroids, Hamburg (197o).
Excer. med. Amst. (1971)

13 EBLING, F.J.
The action of testosterone on the sebaceous glands and epidermis in castrated and hypophysectomized male rats.
J. Endocr. 15 (1957) 297

14 FERRIMAN, D., P.K. THOMAS, A.W. PURDIE
Constitutional virilism
Brit.Med. J. 2 (1957) 141o

15 GREENBLATT, R.B.
The Hirsute Female. Factors influencing the Growth of Sexual Hair.
C.C. Thomas; Springfield/III (1965)

16 GRUND, E., H. SCHMIDT-ELMENDORFF
Vergleichende klinische Untersuchung zweier antiandrogen wirksamer Gestagene (Cyproteronacetat, Megestrolacetat) bei der Behandlung von Virilisierungserscheinungen.
Med. Welt 26 (1975) 218o-2187

17 HAMMERSTEIN, J.
Persönl. Mitt. Berlin 1979

18 HAMMERSTEIN, J., B. CUPCEANCU
Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 829-834

19 HAMMERSTEIN, J., M. BRECKWOLDT, R. KARSCHNIA, U. LASCHET, CH. LAURITZEN, F. NEUMANN, A. SCHINDLER, H. SCHMIDT-ELMENDORFF, H. TAUBERT, F. ZIELSKE
Antiandrogene: Endokrinologische und embryologische Aspekte.
Behandlung von Akne, Hirsutismus und Virilismus.
Behandlung des Mannes.
Arbeitskreis, 39. Tg. Dtsch. Ges. Gynäk. Wiesbaden, 2o.-23.9.1972.
Abstr. Endocr.Gynaec.11 III (1972) 187

20 HAMMERSTEIN, J., MECKIES, J., LEO-ROSSBERG, I., MOLTZ, L., ZIELSKE, F.
Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism.
J. Steroid Biochem. Vol. 6, pp. (1975) 827-836

21 HASAN, S.H., NEUMANN, F., FRIEDREICH, E., ELGER, W.
Application of radioimmunassay to study the levels of testosterone in male rats and the effect of HCG and cyproterone.
Residential meeting Soc. Endocr. and Steroid Biochem. Group. Cardiff (1971)

22 HASKIN, D., LASHER, N., ROTHMAN, S.
Some effects of ACTH, cortisone, progesterone and testosterone on sebaceous glands in white rat.
J. invest. Derm. 2o (1953) 2o7

23 JAYLE, M.F.
Données nouvelles sur les fonctions endocriniennes des gonades. Nouvelles méthodes de diagnostic biochimique par les épreuves d'exploration dynamique pathogenie des ovaires polycystiques.
Rev. franc. Endocr. clin. 8 (1967) 37o

24 [illegible], E., [illegible], H.G. MEIERS, H. SCHMIDT-ELMENDORFF, V. PFAFFENROTH
Trichometrische Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung des Hirsutismus.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 2395-24oo

25 JUNKMANN, K., NEUMANN, F.
Zum Wirkungsmechanismus von an Feten antimaskulin wirksamen Gestagenen.
Acta end. (Kbh.), 9o (1964) 139

26 KAISER, E., E.-G. LOCH, G. WINCKELMANN, F. SCHRÖPL, M. DIETZ, P. HARTMANN
Behandlung mit Antiandrogenen bei der Frau.
Vortrag DKD-Fortb.veranstg.: "Androgene-Antiandrogene" (1975)

27 KRÜSKEMPER, H.L.
Anabole Steroide.
G. Thieme, Stuttg. (1963)

28 LEO-ROSSBERG, I., S. LAUR, F. ZIELSKE, J. HAMMERSTEIN
Reversed sequential therapie of hirsutism using cyproterone-acetate
Acta end.Supp. 152 (1971) 14

29 LUDWIG, E.
Der heutige Stand unseres Wissens über die Glatze.
Hausarzt 13 (1962) 337

30 LUDWIG, E. — Die androgenetische Alopezie bei der Frau
Arch. klin. exp. Derm 219 (1964) 558

31 LUDWIG, E. — Über das endokrine Substrat der diffusen weiblichen (androgenetischen) Alopezie.
Arch. klin. exp. Derm. 227 (1966) 468

32 LUDWIG, E. — The role of sexual hormones in pattern alopecia. In: A. Baccaredda-Boy et al. (ed.): Biopathology of Pattern Alopecia. Karger, Basel-New York (1968) 50

33 LUDWIG, E., H. ZAUN — Le traitement par les antiandrogènes des affections cutanées par hyperandrogénie chez la femme.
Bull. Soc. Franc. Derm. 80 (1973) 565-568

34 MEIERS, H.G. — Arten des Haarausfalls. Ursachen-Diagnose-Therapie.
Ärztl. Prax. 24 (1972) 3751

35 MEIERS, H.G., H. SCHMIDT-ELMENDORFF, B. JOST — Trichometrische Objektivierung der Wirkung von Antiandrogenen bei Hirsutismus und androgenetischer Alopezie. 29. Fg. d. Dtsch. Ges. f. Gynäkologie, Arbeitskreis Antiandrogene, Wiesbaden, 19. - 20. 9. 1972

36 MIES, R., W. WINKELMANN — Behandlung mit Antiandrogenen.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 255-257

37 NARDI, M., D. de ALOYSIO, P. BUSACCHI, C. FLAMIGNI — Cyproterone acetate - Ethinylestradiol treatment of hirsutism, acne, seborrhea and alopecia.
Acta Europ. Fertilitatis 2-June (1975) Vol. 6 (1975)

38 NEALE, CH., D. KREBS, G. BETTENDORF — Behandlung der Akne, des Hirsutismus und der Alopezie mit Cyproteron-Acetat und Äthinyl-Oestradiol.
Acta endocr. (Kbh.) Supp. 152 (1971) 12

39 NEUMANN, F. — Antagonismus von Testosteron und 1,2α-Methylen-6-chlor-pregna-4, -dien-17α-ol-3,20-dion (Cyproterone) an die Gonadotropin-Sekretion regulierenden Zentren bei männlichen Ratten.
Acta endocr. (Kbh.) 53 (1966) 582-590

40 NEUMANN, F.
Chemie, Biochemie und pharmakologischen Grundlagen der Antiandrogene.
Dtsch. Ärztebl. 28 (1978) 1633-1640

41 NEUMANN, F., W. ELGER
The effect of a new antiandrogenic steroid 6-chloro-17-hydroxy-1α, 2α-methylene-pregna-4,6-dien 3,20-dione acetate (cyproterone acetate) on the sebaceous glands of mice.
J. invest. Derm. 46 (1966) 561-572

42 NEUMANN, F., W. ELGER, R. von BERSWORDT-WALLRABE, M. KRAMER
Beeinflussung der Regelmechanismen des Hypophysenzwischenhirnsystems von Ratten durch einen Testosteron-Antagonisten, Cyproteron (1,2α-Methylen-6-chlor-pregna-4,6-dien-17α-ol-3,20-dion). Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 255 (1966) 221 - 235

43 NEUMANN, F., W. ELGER, H. STEINBECK, R. v. BERSWORDT-WALLRABE
Antiandrogene
in: E. Klein (Hrsg.), Das Testosteron, Die Struma, 13. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. Würzburg, 1967.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1968, S. 78

44 PRUNTY, F.T.G., R.V. BOOKS, D. MATTINGLY
Le développement de l'hirsutisme après la puberté.
Ann. Endocr. (Paris) 19 (1958) 852

45 SCHMIDT-ELMENDORFF, H., E. KAISER
Der Einfluß eines Antiandrogens auf die Gonadotropinausscheidung bei Frauen mit Hirsutismus, mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) und bei Frauen in der Menopause.
in: E. Klein (Hrsg.), Das Testosteron, Die Struma. 13. Symp.Dtsch.Ges.Endokrin. Würzburg, 1967
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1968, S. 119

46 SCHMIDT-ELMENDORFF, H., H.G. MEIERS, R. STAIB, M. KRETTER
Die Wirkung der Antiandrogene und ihre Bedeutung für die Gynäkologie.
4. Ref. d. 156. Sitz.Niederrh.-westf. Ges. Gyn. Geburtsh. Düsseldorf 5.12.1972

47 SCHMIDT-ELMENDORFF, H., M. STEYER
Klinische Erfahrungen mit einem niedrig dosierten Antiandrogen (Cyproteronacetat) und Äthinylöstradiol bei Frauen mit Virilisierungserscheinungen.
Geburtsh.-Frauenh. 37 (1977) 297-303
G. Thieme Stuttg.

48 STAEMMLER, H.J.
Fibel der gynäkologischen Endokrinologie
2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1969, S. 15o

49 STRAUSS, J.S., R.E. POCHI
The quantitative gravimetric determination of sebum production.
J. invest. Derm. 36(1961)293

5o TRETTNER, M.
Klinische Ergebnisse mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol bei der Behandlung des Hirsutismus u.a. Virilisierungserscheinungen.
Diss. Düsseldorf (1974)

51 TROLP, R., M. BRECKWOLDT, F. RACHEL, W. BRAENDLE
Probleme der Antiandrogenbehandlung
Gynäkol. Prax. 3 (1979) 73-78
Hans Marseille Verlag München

52 VOIGT, K.-D., H. KLOSTERHALFEN
Einfluß des Antiandrogens Cyproteron auf die Ausscheidung von Testosteron, Epitestosteron, Oestron, Oestradiol, Oestriol und der gesamten gonadotropen Aktivität im Urin sowie auf einige Enzymaktivitäten im Serum bei normalen Männern.
Ford Found. Coll., Venedig Mai (1966)

53 VOIGT, K.-D., M. APOSTOLAKIS, H. KLOSTERHALFEN
The influence of cyproterone treatment of the excretion of steroids in male patients.
In: J. Tamm (ed.): Testosterone.
Proc. Workshop Conf., Tremsbüttel (1967)
G. Thieme, Stuttg. (1968) 152-155

54 WAYJEN, R.G.G.v., A. v. den ENDE
Clinical-Pharmacological investigation of the antiandrogenic steroid cyproterone acetate.
Acta endocr. (Kbh.) Supp. 177 (1973) 227

55 WIECHERT, R.
Verfahren zur Herstellung von 6-Chlor-1,2α-methylen-Δ^6-17α-hydroxyprogesteronestern.
Dtsch. Auslegeschr. 1,158.966 (1963)

56 WINKLER, K.
Akne und Hormone.
Aesth. Med. 16, Heft 11 (1967) 315-324

57 WINKLER, K.
La valeur des anti-androgènes en dermatologie.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 95 (1968) 147-153

58 ZANDER, J., M. FIEBIG — Der Hirsutismus. Ärztl. Mitt. 6o (1963) 65

59 ZAUN, H. — Beobachtungen zur Wirkung von Cyproteronacetat auf das Haarwachstum. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 152 (1971) 17

6o ZERSSEN, D.v., A.-E. MEYER, D. AHRENS — Klinische, biochemische und psychologische Untersuchungen an Patientinnen mit gewöhnlichem Hirsutismus. Dt.A.kl.Med. 2o6 (196o) 334

61 ZIEGER, G. — Wirkung des Cyproteronacetats auf die männliche Hamsternebenniere. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 58 (1974) 57o

62 ZIELSKE, F., R. DREYKLUFT, U.MAGNUS, J. HAMMERSTEIN — Reversed sequential therapy of hirsutism using cyproterone acetate. Acta endocr. (Kbh.) Supp. 152 (1971) 14

63 ZIMMERMANN, W. — Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 233 (1935) 257

64 ZIMMERMANN, W., H.-U. ANTON, D. PONTIUS — Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m- Dinitrobenzol. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 289 (1952) 91

Herrn Professor Dr. med. L. Beck
möchte ich für die Überlassung des
Themas danken.
Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn
Prof. Dr. med. H. Schmidt-Elmendorff
für seine freundliche Unterstützung
und stets fördernde Kritik bei der
Durchführung dieser Arbeit.

L E B E N S L A U F

N a m e :	Michael Felix Engel
Geburtstag:	21. August 1945
Geburtsort:	Wustweiler/SAAR
Schulbildung:	Kath. Volksschule Wustweiler Staatl. Gymnasium St. Wendel/SAAR Reifeprüfung am 27. 2. 1965
Studium:	SS 1965 Betriebswirtschaftslehre in Saarbrücken WS 1965/66 Chemie in Saarbrücken Ab SS 1966 Studienfach Medizin in Saarbrücken Physikum 1969 Klinisches Studium in Hamburg, Köln und Berlin; Studienaufenthalte in USA, Israel, Australien, Südafrika. Ärztliche Prüfung am 1o.3.1973 an der FU Berlin
Medizinal-assistenten-ausbildung:	Uni-Frauenklinik Charlottenburg/Berlin Städt. Krankenhaus Charlottenburg/Berlin Chirurg. Klinik des Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin
Approbation:	2. Mai 1974 in Berlin
Assistenzarzt-ausbildung:	Gyn.-geburtsh. Abteilung des Marienhospitals in Lünen vom 1. 7. 1974 bis 3o. 9. 75 Gyn.-geburtsh. Abteilung des Evang. Krankenhauses in Unna vom 1. 1o. 75 bis 3o. 9. 1977 Westf. Landesfrauenklinik Bochum vom 1. 1o. 1977 bis 31. 12. 1977
Oberarzt:	Gyn.-geburtsh. Abteilung des Elisabeth-Hospitals in Bochum seit 1. 1. 1978
Facharzt:	Mit Wirkung vom 6. 7. 1978